SIEMENS Healthineers

Dade® PFA Messzelle Kollagen/EPI

COLL EPI CARTRIDGE

Dade® PFA Messzelle Kollagen/ADP

COLL ADP CARTRIDGE

CE 0197

Überarbeitungsleiste zeigt Aktualisierung gegenüber der vorherigen Version an.

Anwendungsbereich

COLL EPI CARTRIDGE, COLL ADP CARTRIDGE sind in-vitro-diagnostische Reagenzien für die quantitative Bestimmung der Kollagen/Epinephrin- und Kollagen/ADP-induzierten PFA-Verschlusszeiten. Die Assays können als Hilfsmittel zur Diagnose und Nachkontrolle angeborener, erworbener oder therapeutisch induzierter Störungen der primären Hämostase, einschließlich von-Willebrand-Faktor (vWF)-bedingte Defekte, bei Patienten mit einem Risiko für eine beeinträchtigte primäre Hämostase oder bei denen ein entsprechender Verdacht besteht. Die Tests werden mit menschlichem, mit Natriumcitrat versetztem Vollblut mittels einer automatisierten Thrombozytenadhäsions- und -aggregationsmethode unter Durchflussbedingungen durchgeführt.

Für die Bestimmung der Adhäsion und Aggregation von Vollblutthrombozyten unter Durchflussbedingungen gibt es kein Referenzpräparat oder -verfahren.

Diagnostische Bedeutung

Die Systeme PFA-100® und INNOVANCE® PFA-200 (PFA-Systeme) bestehen aus einem Gerät und Messzellen, in denen der Prozess der primären Hämostase mit Thrombozytenadhäsion und -aggregation unter Durchflussbedingungen nach einer Gefäßverletzung in vitro simuliert wird. Thrombozytenabhängige Hämostasestörungen, die mit dem PFA-System erkannt werden, können erworben, vererbt oder durch thrombozytenhemmende Substanzen induziert werden[1,2]. Die häufigsten Ursachen für thrombozytenabhängige Hämostasestörungen stehen im Zusammenhang mit Urämie, dem von-Willebrand-Syndrom (von Willebrand disease, vWD) und der Exposition bestimmter Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure (ASA).

Die PFA-Systeme ermitteln die Zeit vom Beginn des Tests bis zum Verschluss einer definierten Öffnung durch den Thrombozytenpfropfen und geben dieses Zeitintervall als Verschlusszeit (Closure Time, CT) an. Die CT ist ein Indikator für die Thrombozytenfunktion in der untersuchten Vollblutprobe. Die Bildung von Thrombozytenpfropfen in den PFA-Systemen wird durch eine niedrige Thrombozytenzahl und/oder -aktivität, einen verringerten Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors und zusätzlich durch einen verringerten Hämatokrit aufgrund des Durchflussprozesses beeinträchtigt[3].

COLL EPI CARTRIDGE (Kol/EPI) ist die primäre Messzelle zum Nachweis einer thrombozytenabhängigen Funktionsstörung, die durch intrinsische Thrombozytendefekte, vWD oder Exposition gegenüber thrombozytenhemmenden Substanzen verursacht wird. COLL ADP CARTRIDGE (Kol/ADP) wird verwendet, um anzuzeigen, ob das mit der Kol/EPI-Messzelle erhaltene abnormale Ergebnis durch die Wirkung von ASA oder Medikamenten, die ASA enthalten, verursacht werden kann.

Bei einer Gefäßverletzung legen die geschädigten Blutgefäße subendotheliale Kollagenstränge frei, die unter hoher Durchfluss-Schubspannung den von-Willebrand-Faktor (vWF) binden. Kollagengebundenes vWF bindet anschließend Thrombozyten und fördert deren Anhaftung am Ort der Verletzung, was der ersten Phase der primären Hämostase entspricht. Bei Gefäßverletzungen werden große Mengen von ADP in das Blut abgegeben, während systemische Reaktionen den Epinephrinspiegel erhöhen. Alle diese Substanzen, einschließlich Kollagen, aktivieren die Thrombozyten durch Interaktion mit spezifischen Rezeptoren und verstärken so die primäre Hämostase.

Das PFA-System kann bei Personen ab einem Alter von 1 Jahr, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, in Kombination mit Kol/EPI und/oder Kol/ADP zum Testen auf primäre Hämostasedefekte verwendet werden[4–6].

Die Verwendung eines standardisierten Fragebogens in Kombination mit COLL EPI CARTRIDGE lieferte in einem präoperativen Screening, an dem mehr als 5 000 Patienten mit geplanter elektiver Operation teilnahmen, eine hohe Erkennungsrate von Hämostasestörungen. Die überwiegende Mehrheit der festgestellten Hämostasedefekte betraf die primäre Hämostase. 98 % aller Hämostasedefekte wurden mithilfe von COLL EPI CARTRIDGE erkannt[7]. Die auf der Grundlage des Screenings und weiterer spezifischer Testergebnisse durchgeführten Korrekturmaßnahmen führten bei den meisten Patienten zu einer präoperativen Korrektur der gestörten primären Hämostase und zu einer Verringerung der insgesamt benötigten Bluttransfusionen[8].

COLL EPI CARTRIDGE ist sensitiv für die ASA-induzierte Thrombozytenhemmung, während COLL ADP CARTRIDGE nicht sensitiv ist, was die Unterscheidung zwischen einer ASA-induzierten und einer nicht ASA-induzierten Thrombozyten-Dysfunktion im Falle einer verlängerten Kol/Epi-Verschlusszeit ermöglicht. Die Kol/Epi-Verschlusszeit zeigt das Ansprechen auf die Therapie von ASA an, und bei Patienten unter ASA mit einer kürzeren Kol/Epi-Verschlusszeit war die Wahrscheinlichkeit für vaskulär-thrombotische Ereignisse höher[9].

COLL EPI CARTRIDGE und COLL ADP CARTRIDGE für das PFA-System zeigen eine hohe Sensitivität beim Nachweis einer verminderten Aktivität des von-Willebrand-Faktors (vWF). In einer Studie mit 213 Fällen von genetisch bestätigtem von-Willebrand-Syndrom (vWD) mit mehr als 4 000 Patienten im Alter von über 16 Jahren betrugen sowohl die Sensitivität als auch der negative Vorhersagewert 98 %[10]. Normales C/Epi plus normales C/ADP gilt als unvereinbar mit den vWD-Typen 2A, 2B, 2M und 3 und ist unwahrscheinlich für vWD des Typs 1 mit vWF-Werten von unter 25 bis 30 %[11]. Darüber hinaus reagieren verlängerte PFA-Verschlusszeiten aufgrund geringer vWF-Aktivität mit einer Verkürzung auf eine Therapie mit Desmopressin und vWF-Supplementierungstherapie[12].

Die PFA-Verschlusszeit erwies sich insbesondere mit COLL ADP CARTRIDGE als sensitiv für Defekte in hochmolekularen vWF-Multimeren, die beim erworbenen von-Willebrand-Syndrom (acquired von Willebrand syndrome, avWS) auftreten und typischerweise bei Patienten mit Bedarf an einem Transkatheter-Aortenklappenersatz (transcatheter aortic valve replacement, TAVR) beobachtet werden[13]. Bei TAVR-Eingriffen ist die paravalvuläre Regurgitation (PVR) nach wie vor eine relativ häufige und schädigende Komplikation, und die Erkennung und Einstufung einer PVR im Katheterlabor ist nach wie vor eine wichtige und schwierige klinische Problemstellung. Eine verlängerte Kol/ADP-Verschlusszeit von > 180 Sekunden war hoch prädiktiv für eine persistierende PVR nach TAVR und schwerer Blutungskomplikation[14]. Die PFA Kol/ADP-Verschlusszeit ermöglicht die Erkennung und Überwachung einer PVR in Echtzeit mit einem hervorragenden negativen Vorhersagewert. Direkt im Katheterlabor durchgeführte Tests verbessern die PVR-Diagnose und sind hilfreich bei der Entscheidung über die Durchführung von Korrekturmaßnahmen[15].

Prinzip der Methode

Die PFA-Systeme ermöglichen eine schnelle Bewertung der Thrombozytenfunktion in kleinen Proben von Citrat-Vollblut auf der Grundlage der von Kratzer und Born[16,17] beschriebenen Arbeit. Die PFA-Messzellen für den einmaligen Gebrauch bestehen aus einer Reihe von integrierten Komponenten, darunter eine Kapillare, ein Probenreservoir und eine biochemisch aktive Membran mit einer zentralen kreisförmigen Öffnung. Citrat-Vollblut wird aus dem Probenreservoir durch die Kapillare und die Öffnung angesaugt, wodurch die Thrombozyten hohen Durchfluss-Schubspannungen ausgesetzt werden. Die Membran ist mit Kollagen beschichtet, einem subendothelialen Protein, von dem allgemein angenommen wird, dass es die Ausgangsmatrix für die Thrombozytenanlagerung darstellt. Man geht davon aus, dass die Bindung der Thrombozyten an das Kollagen den ersten physiologischen Stimulus für die Aktivierung der Thrombozyten bewirkt. Darüber hinaus ist die Membran entweder mit Epinephrin oder ADP beschichtet. Dies sind weitere physiologische Agonisten, die zusammen mit

Kollagen häufig zur Aktivierung von Thrombozyten bei Aggregometrietests verwendet werden. Zu Beginn eines PFA-Tests wird die Startlösung abgegeben, um die Membran zu befeuchten. Während des Tests haften die Thrombozyten an der kollagenbeschichteten Membran. Ähnlich wie bei der Aggregometrie[18] werden die Thrombozyten dann aktiviert und setzen ihren Granulatinhalt frei, wenn sie mit Agonisten wie ADP oder Epinephrin in Kontakt kommen. Auf die Freisetzung des Granulatinhalts folgt die Anhaftung der Thrombozyten aneinander und die Aggregatbildung. Als Maß für die Funktion der Thrombozyten in den PFA-Systemen führt die Thrombozytenaggregation zur Bildung eines Thrombus an der Öffnung, wodurch der Blutfluss allmählich verringert und schließlich gestoppt wird[3]. Bei der optischen Aggregometrie wird die Funktion der Thrombozyten durch die Bildung von Aggregaten beurteilt, die durch Veränderungen der Lichtdurchlässigkeit nachgewiesen werden.

Die PFA-Systeme messen die Zeit vom Beginn des Tests bis zum Verschluss der Öffnung durch den Thrombozytenpfropf und verzeichnen dieses Zeitintervall als Verschlusszeit (CT). Die CT ist ein Indikator für die Thrombozytenfunktion in der untersuchten Vollblutprobe. Die Bildung von Thrombozytenpfropfen in den PFA-Systemen wird durch eine niedrige Thrombozytenzahl und/oder -aktivität, einen verringerten Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors und zusätzlich durch einen verringerten Hämatokrit aufgrund des Durchflussprozesses beeinträchtigt[3].

Reagenzien

Reagenz	Beschreibung	Lagerung	Stabilität
Dade® PFA Messzelle Kollagen/EPI COLL EPI CARTRIDGE	Messzelleneinheit mit Membran, beschichtet mit: • Typ-I-Kollagen, Pferd (2 µg) • Epinephrin-Bitartrat (10 µg)	2–25 °C Kann ungeöffnet bis zum auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum verwendet werden.	2–25 °C: (nach dem Öffnen) 3 Monate[a]; 15–25 °C: (nach dem Öffnen) 4 Stunden[b]
Dade® PFA Messzelle Kollagen/ADP COLL ADP CARTRIDGE	Messzelleneinheit mit Membran, beschichtet mit: • Typ-I-Kollagen, Pferd (2 µg) • Adenosindiphosphat (50 µg)	2–25 °C Kann ungeöffnet bis zum auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum verwendet werden.	2–25 °C: (nach dem Öffnen) 3 Monate[a] 15–25 °C: (nach dem Öffnen) 4 Stunden[b]

[a] in wiederverschlossenem Beutel
[b] in geöffnetem Beutel oder außerhalb des Beutels

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Nur zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung.

Zum professionellen Einsatz im Labor.

Laut Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments sind alle im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetretenen schwerwiegenden Vorfälle dem Hersteller und der zuständigen Behörde des EU-Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient niedergelassen ist, zu melden.

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar unter siemens-healthineers.com/sds.

Vorsicht
COLL EPI CARTRIDGE, COLL ADP CARTRIDGE
Das Produkt enthält Material tierischen Ursprungs und sollte als potenzieller Träger und Übermittler von Krankheiten behandelt werden.

Alle Blutproben und Blutbestandteile sollten als potenziell infektiös behandelt werden. Alle Proben sollten gemäß guter Laborpraktiken unter Anwendung geeigneter Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden.

Beim Einsetzen oder Entnehmen der mit Vollblut gefüllten Messzellen aus dem Karussell sollte Schutzausrüstung getragen werden.

Nehmen Sie die Messzellen nicht auseinander. Bei der Entnahme der Messzelle aus dem Karussell besteht die Gefahr der Exposition gegenüber Bluttropfen.

Material, das mit Gefahrstoffen oder biologisch verunreinigt ist, ist gemäß den Richtlinien Ihrer Institution zu entsorgen. Entsorgen Sie jegliches Material auf eine sichere und zulässige Art und Weise und in Übereinstimmung mit den geltenden behördlichen Richtlinien.

Vorbereitung der Reagenzien

a. Die Folienverpackung mit den Messzellen vor dem Öffnen auf 15 bis 25 °C erwärmen. Dies dauert etwa 15 Minuten. Nach der Entnahme der Messzellen die Folienverpackung mit der wieder-verschließbaren Lasche sofort wieder verschließen.
b. Die Deckelfolie von der Messzelle abziehen und entsorgen. Die Deckelfolie dient zum Schutz vor Staub und anderen Partikeln. Eine nicht vollständig schließende Deckelfolie hat keinen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit und Stabilität der Messzellen.

   Hinweis: Wenn die Deckelfolie offensichtlich beschädigt ist oder fehlt, dürfen Sie die Messzelle nicht verwenden. Entsorgen Sie diese in einem geeigneten Abfallbehälter.
c. Setzen Sie die Messzelle(n) in die Kassette des PFA-Systems ein und drücken Sie auf die Messzelle(n) bis diese sicher einrastet (einrasten). (Siehe Abbildung im Abschnitt „Einführung" in der jeweiligen Betriebs-/Bedienungsanleitung).

Untersuchungsmaterial

Blutabnahme und Probenvorbereitung

Alle Thrombozytenfunktionstests sind in hohem Maße von der richtigen Methode der Blutentnahme abhängig. Die Venenpunktion sollte mit einer 21G-Nadel oder einer größeren Nadel (20G oder 19G) durchgeführt werden. Das Blut sollte direkt in ein evakuiertes Kunststoff- oder silikonisiertes Glasröhrchen oder eine Spritze mit 0,11 mol/L oder 0,13 mol/L (3,2 % oder 3,8 %) **gepuffertem** Natriumcitrat (1 Teil Antikoagulans auf 9 Teile Blut) entnommen werden. Die Verwendung eines ungepufferten Natriumcitrat-Antikoagulans wird nicht empfohlen.

Wichtig! Das abgenommene Blut gut mit dem Antikoagulans mischen. Dazu das Röhrchen behutsam drei- bis viermal mit der Hand durch Umdrehen mischen. Kommt es während der Blutabnahme zu einem Venenkollaps oder einer Unterbrechung des Blutflusses, muss die Probe verworfen werden. Hämolytische Blutproben nicht verwenden. Bei störungsfreier Lagerung sind die Proben bei 15 bis 25 °C bis zu 4 Stunden stabil. Für die COLL EPI CARTRIDGE werden keine Messungen innerhalb der ersten 10 Minuten nach Blutabnahme empfohlen. **Die Blutentnahme (Zitratkonzentration und Entnahmemethode) sollte möglichst konsistent gehandhabt werden.**

Durchführung

Inhalt der Handelspackung

REF	Inhalt	
B4170-20	Dade® PFA Messzelle Kollagen/EPI COLL EPI CARTRIDGE	20 × COLL EPI CARTRIDGE
B4170-21	Dade® PFA Messzelle Kollagen/ADP COLL ADP CARTRIDGE	20 × COLL ADP CARTRIDGE

Hinweis: Die aufgelisteten Reagenzien werden einzeln vertrieben.

Zusätzlich benötigte Materialien

Artikel	Beschreibung
REF B4170-50	PFA TRIGGER, Dade® PFA Start-Lösung
–	Evakuierte Blutentnahmeröhrchen oder Spritzen mit 3,8 % (0,129 M) oder 3,2 % (0,105 M) gepuffertem Natriumcitrat (1 Teil Antikoagulans auf 9 Teile Blut).

Artikel	Beschreibung
–	Pipettiergeräte mit einem Messbereich von bis zu 800 µL.
Blutgerinnungs-Analysegeräte[c], zum Beispiel:	• PFA-100® System • INNOVANCE® PFA-200 System

[c] Die Verfügbarkeit von Analysegeräten kann je nach Land variieren.

Beachten Sie, dass die Anwendung auf anderen Analysegeräten vom Gerätehersteller in Übereinstimmung mit den Anforderungen der EU-VERORDNUNG 2017/746 in eigener Verantwortung validiert werden kann, solange Verwendungszweck und Leistung nicht verändert werden.

Weiterführende Angaben sind in der Bedienungsanleitung des PFA-Systems enthalten.

Hinsichtlich der Referenzintervalle, der diagnostischen Sensitivität und Spezifität sowie der diagnostischen Genauigkeit der Ergebnisse wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Einzel- und Doppeltests festgestellt. Daher können mit den PFA-Systemen sowohl Einzel- als auch Doppeltests durchgeführt werden. Informationen zum Einzeltest finden Sie im Abschnitt „Klinische Leistungsfähigkeit", S. 10 dieser Bedienungsanleitung.

Bei der Durchführung von Doppelbestimmungen kann der Mittelwert beider Testergebnisse akzeptiert werden (auch wenn ein Wert oberhalb und der andere unterhalb des laboreigenen Referenzbereichs liegt), es sei denn:

1. es wurde in einer Position kein Verschluss und in der anderen Position eine messbare VZ innerhalb des Referenzbereiches ermittelt; oder
2. die VZ auf einer Position doppelt so lang oder mehr als doppelt so lang ist als auf der anderen Position.

Proben mit Werten aus Wiederholungstests, die eines dieser Kriterien erfüllen, sollten mit derselben Probe wiederholt werden, wenn sie, gerechnet ab der Venenpunktion, nicht älter als vier Stunden ist. Wenn die Probe älter ist, muss der Test mit einer frisch entnommenen Probe wiederholt werden. Die Laboratorien können weitere, individuelle Kriterien für Wiederholungstests festlegen. Lässt sich die Unstimmigkeit durch wiederholte Tests nicht beheben, wenden Sie sich an Siemens Healthineers, um weitere Unterstützung zu erhalten.

Pipettieren der Probe

Die folgenden Punkte nacheinander ohne Unterbrechung durchführen:

a. Durchmischen Sie die Blutprobe, indem Sie das Probenröhrchen mit der Hand 3 bis 4 Mal behutsam umdrehen. Stellen Sie die Kassette mit der/den Messzelle(n) auf eine ebene Oberfläche und pipettieren Sie 800 µL Blut in die kleinere Öffnung (Probenreservoiröffnung) der Messzelle, indem Sie die Probe langsam entlang einer der Innenflächen abgeben. Dadurch werden Lufteinschlüsse im Probenreservoir verringert.

   Hinweis: PFA-Systeme sind nicht in der Lage, Blasen in der Messzelle zu erkennen.

b. Die Kassette mit der/den Messzelle(n) so in die Inkubationsöffnungen des Gerätes einsetzen, dass die Oberkante der Kassette mit der Oberseite des Karussells abschließt. **Dabei darf kein Druck auf die Öffnung des Probenreservoirs ausgeübt werden.**

c. Den Testlauf starten.

Entsorgung gebrauchter Messzellen

Die Kassette vorsichtig aus dem Karussell entfernen. Die Kassette mit einer Hand festhalten, während die andere Hand durch vorsichtiges Rütteln am Messzellenboden die Messzelle mit einem Klick entfernt. Die Messzelle in einem Behälter für biologisch gefährlichen Abfall entsorgen.

Qualitätskontrolle

System

Führen Sie zu Beginn jeder Arbeitsschicht einen „Selbsttest (Self Test)" über das „Wartungsmenü (Maintenance Menu)" durch. Weiterführende Angaben sind in der jeweiligen Betriebs-/Bedienungsanleitung des PFA-Systems enthalten.

Messzellen

Als Teil der Qualitätskontrolle wird empfohlen, eine Kontrollspende in zweifacher Ausführung bei jeder neuen Messzellen-Lieferung zu testen oder zu einem beliebigen anderen Zeitpunkt, wenn die

Einrichtung die Systemleistung überprüfen möchte. Die Messzellen gelten als voll funktionsfähig, wenn der mittlere CT-Wert innerhalb des vom jeweiligen Labor festgelegten Referenzbereichs liegt. Liegt der mittlere CT-Wert außerhalb des Referenzbereichs, wiederholen Sie dieses Verfahren mit einer zweiten Probe aus der vom Labor festgelegten Kontrollspendergruppe. Liegt der mittlere CT-Wert beider Proben außerhalb des Referenzbereichs, wenden Sie sich an Siemens Healthineers. Liegt der mittlere CT-Wert der zweiten Person innerhalb des Referenzbereichs, sollten der Status der Thrombozytenfunktion und die Medikamenten-Anamnese der ersten Person in Frage gestellt werden.

Um die Qualitätskontrolle durchführen zu können, muss zuvor eine Kontrollspendergruppe ausgewählt werden. Die VZ der Kontrollspender sollten gut reproduzierbar sein und in der Mitte des Referenzbereichs des Labors liegen.

Eine Kontrollspendergruppe kann wie folgt ausgewählt werden:

1. Potenzielle Spender sollten keine Medikamente eingenommen haben, von denen bekannt ist, dass sie die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen.
2. Testen Sie jeden potenziellen Spender, indem Sie zwei Wiederholungstests nur mit COLL EPI CARTRIDGE durchführen.
3. Bewerten Sie den Spender, wenn der doppelte Mittelwert innerhalb 102 bis 146 Sekunden liegt und der CV kleiner oder gleich 15 % ist. (Anmerkung: Dieser Bereich wurde aus dem mittleren CT-Wert ±22 Sekunden der Blutproben ermittelt, die in 3,8 % gepuffertem Natriumcitrat von 127 gesunden Blutspendern in einer in Deutschland durchgeführten multizentrischen Studie entnommen wurden, siehe auch „Referenzbereich", S. 7.)

   Hinweis: Hinweis: Der Toleranzbereich hängt von der mittleren VZ ab, die das jeweilige Labor für gesunde Erwachsene ermittelt hat und muss gegebenenfalls modifiziert werden.

Es wird empfohlen, dass jedes Labor die Qualitätskontrollen in Übereinstimmung sowohl mit den gültigen internen Qualitätsprogrammen, als auch mit den lokalen, regionalen, nationalen und/oder internationalen Regularien oder Richtlinien der Prüfungsbehörden durchführt.

Ergebnisse

Das Ergebnis eines PFA-Tests wird als CT in Sekunden (s) angegeben. Der PFA-Test liefert einen Hinweis auf die Thrombozytenfunktion. Ein CT-Wert oberhalb des vom Labor festgelegten Referenzbereichs kann weitere diagnostische Tests erforderlich machen. Die Ergebnisse sollten immer in Verbindung mit der klinischen Anamnese, dem klinischen Bild und anderen Laborbefunden (z. B. Blutungszeit, vollständiges Blutbild und Thrombozytenaggregometrie) bewertet werden.

Stimmen die PFA-Ergebnisse nicht mit dem klinischen Bild überein, sollten zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden. Folgendes Muster ist bei der Durchführung eines PFA-Tests bei normaler bzw. gestörter Thrombozytenfunktion zu erwarten:

	Normal (n = 176)	**ASA[d] (n = 120)**	**VWD (n = 28)**	**Glanzmann Thrombasthenie (n = 4)**
Kol/EPI	normal	abnormal	abnormal	abnormal
Kol/ADP	normal	normal	abnormal	abnormal

[d] Siehe Tabelle unter „ASA-induzierte Thrombozyten-Dysfunktion", S. 12.

Einschränkungen der Testdurchführung

1. Durch Mikrothromben in der Probe oder Verunreinigung der Probe durch Fremdpartikel kann es zu einer Verfälschung der Testergebnisse und/oder zum Abbruch des Testlaufs aufgrund eines Durchflussfehlers kommen.
2. Bei Blutproben mit hoher Sedimentation kann es zu einer gewissen Ablagerung in Position B kommen, während die Proben darauf warten, nach Position A getestet zu werden. Sollte es zu Ablagerungen kommen, können sich die hämodynamischen Eigenschaften der Probe verändern, was das Ergebnis beeinträchtigen kann. Es wird daher empfohlen, Proben mit hoher Sedimentationsneigung in Einzeltests zu untersuchen. Um Doppelmessungen zu erhalten, sollte der Einzeltest in zwei getrennten Durchgängen durchgeführt werden.
3. Von vielen Medikamenten ist bekannt, dass sie die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen. Daher sollte die Medikation des Patienten überprüft werden.

4. Nur eine VZ oberhalb des Referenzbereichs des Labors kann auf eine verminderte Thrombozytenfunktion hinweisen, die durch einen abnormal niedrigen Hämatokritwert (< 35 %) und/oder eine abnormal niedrige Thrombozytenzahl (< 150 000/µL) hervorgerufen wurde. Es liegen keine Ergebnisse zu Probanden mit einem Hämatokrit > 50 % oder einer Thrombozytenzahl > 500 000/µL vor[3].
5. Es ist bekannt, dass bestimmte Fettsäuren und Lipide, über entsprechende Ernährung aufgenommen, die Thrombozytenfunktion hemmen. Ärzte sollten ihre Patienten auf eine fettarme Ernährung vor der Bestimmung der Thrombozytenfunktion hinweisen.
6. Die Leistungsmerkmale des PFA-Systems wurden nicht für Neugeborene und Kinder unter 1 Jahr ermittelt.
7. Die Leistungsmerkmale von COLL EPI CARTRIDGE und COLL ADP CARTRIDGE wurden nicht für andere Thrombozyten-Aggregationshemmer als ASA ermittelt.
8. Bei pathologischen Proben mit grenzwertiger, durch ASA-Arzneimittel verursachter Thrombozyten-Dysfunktion können bei Mehrfachtests sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden.
9. Siemens Healthineers hat die Verwendung dieser Reagenzien auf verschiedenen Analysegeräten validiert, um die Produktleistung zu optimieren und die Produktspezifikationen zu erfüllen. Bitte beachten Sie, dass die Anwendungen auf anderen Analysegeräten von dem jeweiligen Gerätehersteller in Übereinstimmung mit den Anforderungen der VERORDNUNG (EU) 2017/746 unter seiner Verantwortung validiert werden können, solange der beabsichtigte Zweck und die Leistung nicht verändert werden. Benutzerdefinierte Änderungen werden von Siemens Healthineers nicht unterstützt, da sie die Leistung des Systems und die Testergebnisse beeinträchtigen können. Es liegt in der Verantwortung des Bedieners, Änderungen an diesen Anweisungen oder an der Verwendung der Reagenzien auf anderen Analysegeräten als denen, die in den Siemens Healthineers Applikationsvorschriften oder dieser Gebrauchsanweisung enthalten sind, zu validieren.
10. Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Referenzbereich

Die Festlegung von Referenzbereichen für die Messzelltypen COLL EPI CARTRIDGE und COLL ADP CARTRIDGE mit Proben, die in 3,8 % bzw. 3,2 % gepuffertem Natriumcitrat gesammelt wurden, wurde an 127 bzw. 309[22] augenscheinlich gesunden Probanden durchgeführt, die keine Thrombozyten-Dysfunktion in der Vorgeschichte oder Laborergebnisse aufweisen, die auf eine durch intrinsische Thrombozytendefekte, vWD oder Exposition gegenüber Thrombozyten-Aggregationshemmern verursachte Funktionsstörung hinweisen.

Antikoagulans	n	Messzellen-typ	Mittelwert[e] [s]	Referenzbereiche[e] (5.–95. Perzentil) [s]
3,8 % (0,129 M) Natriumcitrat	127	Kol/EPI	124	84 – 160
		Kol/ADP	89	68 – 121
3,2 % (0,105 M) Natriumcitrat	309	Kol/EPI	110	82 – 150
		Kol/ADP	78	62 – 100

[e] basierend auf Doppelbestimmungen

Da Unterschiede in der Spenderpopulation und andere Faktoren die Ergebnisse beeinflussen können, wird jedem Labor empfohlen, die Übertragbarkeit der oben angegebenen Referenzbereiche nachzuweisen (siehe CLSI-Richtlinie EP28 A3c[23]). Wenn die Übertragung dieser Referenzbereiche nicht überprüft werden kann, sollte das Labor seine eigenen Referenzbereiche festlegen.

Leistungsmerkmale

Präzision

Es wurde eine Studie durchgeführt, um die Variabilität der PFA-Systeme zu ermitteln. Die in dieser Studie verwendeten Proben wurden in evakuierten Röhrchen mit 3,8 % (0,129 M) gepuffertem Natriumcitrat gesammelt.

Für die Studie wurden je Messzelltyp drei Messzell-Chargen verwendet. Die Proben wurden 4 Probanden mit normaler Thrombozytenfunktion über einen Zeitraum von 8 Tagen an 3 unterschiedlichen Tagen abgenommen. Jeden Tag wurden sechs Wiederholungen jeder Probandenprobe mit den 3 Messzellchargen beider Messzelltypen getestet.

Die Reproduzierbarkeit stellt die Variabilität der Ergebnisse dar, die von einem gesunden Probanden, aus einer Probenentnahme, auf einem System getestet und mit einer Charge von COLL EPI CARTRIDGE oder COLL ADP CARTRIDGE erhalten wurden.

Im Gesamt-Präzision ist gegenüber der Repeatability zusätzlich die Variabilität der Chargen enthalten, nicht jedoch die Variabilität der verschiedenen Spender und Proben, da diese nicht auf den Assay zurückzuführen sind.

Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

Kol/ADP	VK Wiederholpräzision [%]	Gesamt-VK [%]
PFA-100®	8,95	9,02
INNOVANCE® PFA-200	9,54	9,54

Kol/EPI	VK Wiederholpräzision [%]	Gesamt-VK
PFA-100®	10,51	10,52
INNOVANCE® PFA-200	9,35	9,48

Darüber hinaus wurden die im Rahmen einer multizentrischen Studie gesammelten Daten im Hinblick auf die Variabilität zwischen den Testpositionen analysiert. Diese Daten repräsentierten Ergebnisse von 176 Probanden mit normaler Thrombozytenfunktion, die in den Positionen A und B getestet wurden. Der doppelte CV wurde auf 13,5 % für COLL EPI CARTRIDGE und 10,0 % für COLL ADP CARTRIDGE berechnet. Die Ergebnisse nach Standort reichten von 10,4 % bis 17,4 % mit COLL EPI CARTRIDGE und von 7,7 % bis 11,2 % mit COLL ADP CARTRIDGE. Für Proben mit einer CT nahe der oberen Referenzbereichsgrenze betrug die doppelte CV 13,7 % für COLL EPI CARTRIDGE und 10,0 % für COLL ADP CARTRIDGE.

Interferenz

Interferierende Substanzen

1. Durch Hämolyse kann das Testergebnis beeinträchtigt werden. Die Lyse roter Blutzellen, die durch freies Hämoglobin angezeigt wird, kann die PFA-VZ aus zwei Gründen beeinflussen:
   1) Erniedrigung des Hämatokritwerts sowie
   2) Freisetzung von ADP.
   Daher wird die Verwendung hämolytischer Proben nicht empfohlen.
2. Es ist allgemein bekannt, dass bestimmte Fettsäuren und Lipide verschiedener menschlicher Nahrungsmitteln eine Hemmung der Thrombozytenfunktion[19,20] bewirken, wofür das PFA-System entwickelt wurde. Neutrale Lipide wie Cholesterin haben im Allgemeinen keine Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion[21].
3. Gängige Arzneimittel oder bestimmte Stoffe in Lebensmitteln können die Verschlusszeit der COLL EPI CARTRIDGE und/oder COLL ADP CARTRIDGE beeinflussen.

In der nachstehenden Tabelle sind die Substanzen zusammengefasst, die bei den angegebenen und höheren Konzentrationen (gemäß einer internen Studie) die Verschlusszeit von COLL EPI CARTRIDGE und/oder COLL ADP CARTRIDGE beeinflussen. Die Ergebnisse der dotierten Probe und der nativen Probe (dieselbe Blutspende und Position im System) wurden mittels eines gepaarten t-Tests ausgewertet. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als „signifikante Interferenz" definiert.

Medikamenten-kategorie	Substanz	Konzentration	Konzentration (S.I. Einheiten)	Einfluss auf die Verschlusszeit	
				Kol/EPI	Kol/ADP
Antibiotikum	Penicillin G	10000 IU/mL	10^7 IU/L	Verlängerung	kein Einfluss
Analgetikum	Ibuprofen	5 µg/mL	24,2 µmol/L	Verlängerung	kein Einfluss

Medikamenten-kategorie	Substanz	Konzentration	Konzentration (S.I. Einheiten)	Einfluss auf die Verschlusszeit	
				Kol/EPI	Kol/ADP
Thrombolytikum	Streptokinase	100 IU/mL	100 000 IU/L	Verlängerung	Verlängerung
Thrombozyten-hemmer	Cilostazol	5 µg/mL	13,5 µmol/L	Verlängerung	kein Einfluss
	Tirofiban	0,1 µg/mL	0,2 µmol/L	Verlängerung	Verlängerung

Weitere Medikamente, deren Einfluss auf die Verschlusszeiten der COLL EPI CARTRIDGE und/oder COLL ADP CARTRIDGE in der Literatur beschrieben wurde, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

Medikamenten-kategorie	Substanz	Einfluss auf die Verschlusszeit		Referenz
		Kol/EPI	Kol/ADP	
Anästhetikum	Propofol[f]	Verlängerung	kein Einfluss	14
	Ropivacainhydro-chlorid[g]	Verlängerung	Verlängerung	15
Antihämorrhagikum	Desmopressin (DDAVP)[h]	Verkürzung	Verkürzung	16
Analgetika	Diclofenac[h]	Verlängerung	n.b.[i]	17
	Ketorolac[h]	Verlängerung	n.b.[i]	17
	Indometacin[h]	Verlängerung	n.b.[i]	18
	Meloxicam[h]	Verlängerung	n.b.[i]	18
	Nabumeton[h]	Verlängerung	n.b.[i]	18
Plasmaexpander	Hydroxyethyl-Stärke	Verlängerung	Verlängerung	19
Thrombozyten-hemmer	Abciximab[h]	Verlängerung	Verlängerung	20
	Eptifibatid[h]	Verlängerung	Verlängerung	20
Vasodilator	Prostacyclin[h]	Verlängerung	Verlängerung	21
	Iloprost[h]	Verlängerung	Verlängerung	22

[f] Plasmakonzentration: 20 µg/mL
[g] Plasmakonzentration: 1,88 mg/mL
[h] *Ex vivo* Messung nach Verabreichung therapeutischer Dosierungen.
[i] nicht bestimmt

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen und Medikamente haben keinen Einfluss auf die Verschlusszeit der COLL EPI CARTRIDGE und COLL ADP CARTRIDGE, wenn sie im Plasma in den angegebenen Konzentrationen enthalten sind, wie in einer internen Studie gezeigt wurde. Bei Auswertung der mit der entsprechenden Substanz aufgestockten Proben und der nativen Proben (gleiche Spende und Position im Gerät) mit Hilfe eines gepaarten t-Test lag der p-Wert > 0,05.

Medikamenten-kategorie	Substanz	Konzentration	Konzentration (S.I. Einheiten)
ACE-Inhibitor	Captopril	25 µg/mL	115,1 µmol/L
Alkohol	Ethanol	5 µL/mL	85,7 mmol/L
Analgetikum	Acetaminophen	25 µg/mL	165,4 µmol/L
Antiarrhythmikum	Lidocaine	25 µg/mL	106,7 µmol/L
Antikoagulans	niedermolekulares Heparin	1,5 IU/mL	1 500 IU/L

Medikamenten-kategorie	Substanz	Konzentration	Konzentration (S.I. Einheiten)
Antidepressivum	Fluoxetine	25 µg/mL	80,8 µmol/L
Antioxidans	Catechin	25 µg/mL	86,2 µmol/L
	α-Tocopherol	25 µg/mL	58,0 µmol/L
Beta-Blocker	Propranolol	25 µg/mL	96,4 µmol/L
Bronchodilator	Theophyllin	25 µg/mL	138,8 µmol/L
Diuretikum	Hydrochlorothiazid	25 µg/mL	84,0 µmol/L
Entzündungshemmer	5-Aminosalicylic acid	50 µmol/L	50,0 µmol/L
Glucocorticoid	Betamethason	25 µg/mL	63,7 µmol/L
Kalziumkanalblocker	Diltiazem	25 µg/mL	60,3 µmol/L
Koronarer Vasodilator	Nitroglycerin	0,1 µg/mL	0,4 µmol/L
Phosphodiesterase - Inhibitor	Koffein	20 µg/mL	103,0 µmol/L
	Dipyridamol	10 µg/mL	19,8 µmol/L
Phosphodiesterase V-Inhibitor	Sildenafil	5 µg/mL	10,5 µmol/L
Statin	Pravastatin	25 µg/mL	58,9 µmol/L
Schilddrüsenhormon	L-Thyroxin	0,4 µg/mL	0,5 µmol/L

Klinische Leistungsfähigkeit

In einer multizentrischen Studie wurden insgesamt 328 Proben mit einem PFA-System in zweifacher Ausführung getestet. Diese Population umfasste Proben von 176 Personen mit normaler Thrombozytenfunktion und Proben von 152 Personen mit Thrombozyten-Dysfunktion. Insgesamt 115 der in die Gruppe mit normaler Thrombozytenfunktion getesteten und in die Studie aufgenommenen Probanden wurden nach der Einnahme von ASA getestet und ebenfalls in die Gruppe mit der Thrombozyten-Dysfunktion übernommen. Die Gruppe der 176 normalen Probanden bestand aus 61 % Frauen und 39 % Männern in einem Alter zwischen 18 und 57 Jahren. Die Gruppe der 152 Personen mit Thrombozyten-Dysfunktion bestand aus 66 % Frauen und 34 % Männern im Alter zwischen 16 und 66 Jahren.

Der Thrombozyten-Funktionsstatus (TFS) jeder Probe wurde anhand der Ergebnisse eines Thrombozytenfunktionstests (PT, APTT, Thrombozyten-Aggregometrie, Blutungszeit, Blutbild [einschließlich Thrombozytenzahl], Fibrinogen, Faktor VIII:C, Aktivität des von-Willebrand-Faktors, von-Willebrand-Faktor-Antigen und Multimerbestimmung) und der klinischen Vorgeschichte bestimmt. Zusätzliche Proben, bei denen die Ergebnisse des Thrombozytenfunktionstests von zwei Personen in unterschiedlicher Weise als normal oder abnormal interpretiert werden konnten, wurden als „für den TFS nicht eindeutig" eingestuft. Proben mit nicht eindeutigem TFS (n = 26) wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Hinweis: Die einzigen Kategorien von Thrombozytenstörungen, die mit dem PFA-System untersucht wurden, waren ASA-induzierte Störungen, sowie Störungen bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder Laborergebnissen, die auf eine durch Glanzmann-Thrombasthenie oder vWD verursachte Thrombozyten-Dysfunktion hinweisen. Patienten, die orale Verhütungsmittel einnehmen, Patienten mit Anomalien der Gerinnungsfaktoren und Patienten mit Thrombozytopenie wurden nicht untersucht.

Die Anomalie-Gruppe umfasste Proben von Personen mit (a) vWD (n = 28), (b) ASA-induzierter Dysfunktion (n = 120) und (c) Glanzmann-Thrombasthenie (n = 4). Die klinische Kategorisierung des PFA-Systems für diese Studie basierte auf einem festgelegten Cut-off-Wert von 170 Sekunden. Dieser Cut-off-Wert wurde anhand von Daten aus einer früheren Studie festgelegt, wobei die Überschneidung der CT zwischen der Normal- und der Anomalie-Population berücksichtigt wurde. Im Folgenden wird

eine Konkordanztabelle für die Kategorisierung des PFA-Systems und den Thrombozyten-Funktionsstatus für die 328 Proben dargestellt:

PFA-System vs. Thrombozyten-Funktionsstatus (TFS)

	TFS Normal [n]	TFS Abnormal [n]
Kol/EPI PFA Normal	156	6
Kol/EPI PFA Abnormal	20	146

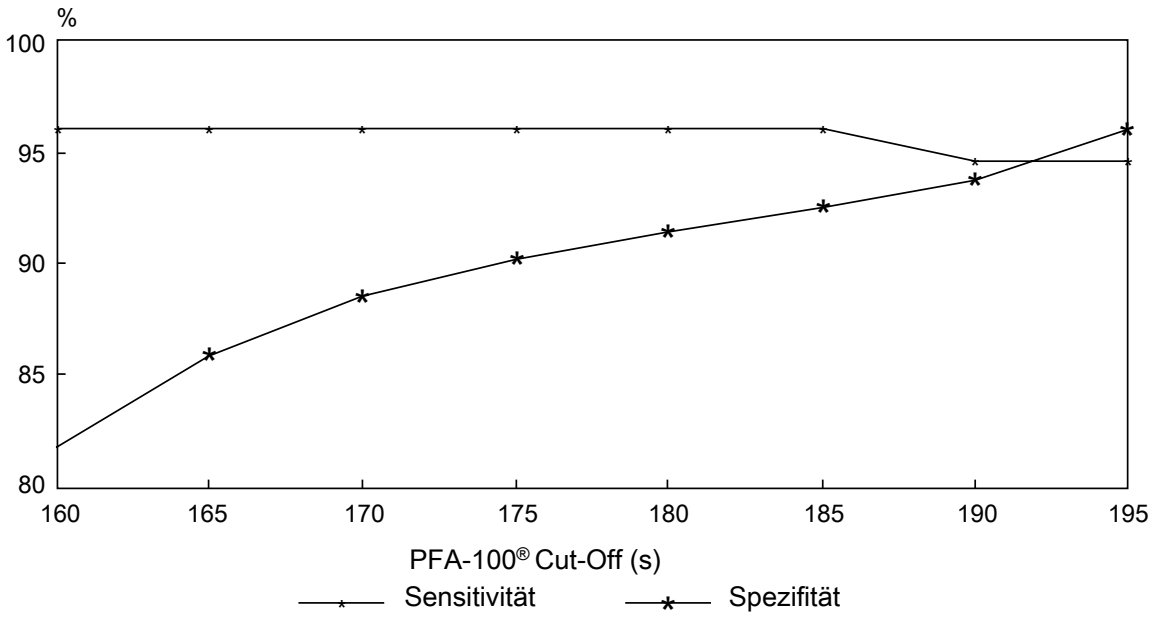
Die diagnostische Gesamtsensitivität und -spezifität wurden anhand der obigen Tabelle berechnet und betragen jeweils 96,1 und 88,6 %. Außerdem wurden die Ergebnisse für jeden einzelnen Standort berechnet und reichten von 86,7 bis 100,0 % für die diagnostische Sensitivität und von 79,3 bis 100,0 % für die diagnostische Spezifität.

Zusätzlich zur Berechnung aus dem Mittelwert der Doppelbestimmungen wurden die diagnostische Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit für das PFA-System aus den Einzelbestimmungen berechnet. Die nachstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Berechnungen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die klinische Leistung des PFA-Systems nicht durch Einzeltests beeinträchtigt wird.

	Diagnostische Sensitivität [%]	Diagnostische Spezifität [%]	Diagnostische Richtigkeit
Einfachbestimmungen Position A	96,1	86,4	0,969
Position B	96,7	86,9	0,980
Doppelbestimmungen	96,1	88,6	0,979
Vertrauensbereich	91,6–98,5	83,0–92,9	0,961–0,997

Die oben dargestellten Daten spiegeln die klinische Leistung eines PFA-Systems mit COLL EPI CARTRIDGE unter Verwendung eines Cut-off-Werts bei 170 Sekunden wider. Die nachstehende Abbildung zeigt die beobachtete diagnostische Sensitivität und Spezifität bei Anwendung verschiedener Cut-off-Werte auf dieselbe Studienpopulation. Es wird jedem Labor empfohlen, einen eigenen Cut-off-Wert auf Grundlage der Standortpopulation und interner Verfahren festzulegen.

Sensitivität und Spezifität des PFA-Systems für verschiedene klinische Cut-off-Werte



In der nachstehenden Tabelle wird die Übereinstimmung zwischen einem PFA-System und der Aggregometrie dargestellt. In dieser Tabelle wurden 5 Fälle ausgeschlossen, für die kein eindeutiges Ergebnis der Thrombozytenfunktion anhand von Aggregometrie vorlag. Der Gesamtanteil der Übereinstimmung zwischen einem PFA-System und der Aggregometrie in Prozent wurde anhand dieser Tabelle bei 90,1 % berechnet:

	Aggregometrie	
	Normal [n]	**Abnormal [n]**
Kol/EPI PFA Normal	145	12
Kol/EPI PFA Abnormal	20	146

ASA-induzierte Thrombozyten-Dysfunktion

Proben, die in 3,8 % (0,129 M) gepuffertem Natriumcitrat von Patienten mit normaler Thrombozytenfunktion nach der Einnahme von ASA entnommen wurden, wurden unter Verwendung von COLL EPI CARTRIDGE in Verbindung mit COLL ADP CARTRIDGE auf einem PFA-Analysegerät getestet, um die Thrombozyten-Dysfunktion nach der Einnahme von ASA zu bewerten. Insgesamt 120 Proben wurden zwischen 2 und 30 Stunden nach der Einnahme von ASA (325 mg) in zweifacher Ausführung getestet. Die Ergebnisse waren wie folgt:

	Kol/ADP Normal PFA CT ≤ 114 s [n]	**Kol/ADP Abnormal PFA CT > 114 s [n]**
Kol/EPI Normal CT ≤ 170 s	5	1
Kol/EPI Abnormal CT > 170 s	87	27

Mit dem PFA-System wurde in 95 % von 120 Fällen der Einnahme von ASA eine Thrombozyten-Dysfunktion festgestellt, die durch das mit dem COLL EPI CARTRIDGE-System erhaltene abnorme

Ergebnis angezeigt wurde. In 72,5 % dieser 120 Fälle wurde ein Muster abnormaler Kol/EPI und normaler Kol/ADP beobachtet.

Unterschiede in der Probandenpopulation, der ASA-Dosierung, dem Zeitpunkt des Tests nach der Einnahme von ASA und dem bei der Blutprobenentnahme verwendeten Antikoagulans können zu anderen als den aufgeführten Ergebnissen führen.

Technischer Support

Bei technischen Fragen wenden Sie sich an Ihren örtlichen Kundendienst.

siemens-healthineers.com

Gültige Version der elektronischen Gebrauchsanweisung

Da Siemens Healthineers die Produktleistung und -sicherheit kontinuierlich prüft, müssen die Benutzer sicherstellen, dass sie mit der korrekten Revision der Anweisungen für die verwendeten Produktchargen arbeiten. Es ist regelmäßig zu überprüfen, ob neue Revisionen der elektronischen Kennzeichnung vorhanden sind, um eine sichere Verwendung des Produkts zu gewährleisten.

Die Version der Gebrauchsanweisung (IFU, Instructions for Use) ist auf jedem Produktverpackungsetikett zu sehen. Siemens Healthineers stellt sicher, dass alle Produktchargen, die mit der gleichen IFU-Versionsnummer versehen sind, mit der elektronischen Kennzeichnung kompatibel sind, die über siemens-healthineers.com/eIFU bereitgestellt wird.

Literatur

1. Favaloro EJ. Clinical utility of closure times using the platelet function analyzer-100/200. Am J Hematol 2017;92(4):398-404.
2. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. J Lab Clin Med 2001;138(3):152-63.
3. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, et al. Characterization of an in vitro platelet function analyzer, PFA-100. Clin Appl Thromb Hemost 1996;2:241-9.
4. Guay J, Faraoni D, Bonhomme F, et al. Ability of hemostatic assessment to detect bleeding disorders and to predict abnormal surgical blood loss in children: a systematic review and meta-analysis. Paediatr Anaesth 2015;25(12):1216-26.
5. Harrison P, Mumford A. Screening tests of platelet function: update on their appropriate uses for diagnostic testing. Semin Thromb Hemost 2009;35(2):150-7.
6. Bogdanic D, Karanovic N, Mratinovic-Mikulandra J, et al. The Role of Platelet Function Analyzer Testing in Cardiac Surgery Transfusion Management. Transfus Med Hemother 2017;44(2):106-113.
7. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, et al. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. Clin Appl Thromb Hemo 2004;10:195-204.
8. Koscielny J, von Tempelhoff G-F, Ziemer S, et al. A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary hemostasis. Clin Appl Thromb Hemo 2004;10:155-66.
9. Reny JL, De Moerloose P, Dauzat M, et al. Use of the PFA-100 closure time to predict cardiovascular events in aspirin-treated cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2008;6(3):444-50.
10. Ardillon L, Ternisien C, Fouassier M, et al. Platelet function analyser (PFA-100) results and von Willebrand factor deficiency: a 16-year 'real-world' experience. Haemophilia 2015;21(5):646-52.
11. Favaloro EJ. The Platelet Function Analyser (PFA)-100 and von Willebrand disease: a story well over 16 years in the making. Haemophilia 2015;21(5):642-5.
12. Favaloro EJ, Thom J, Patterson D, et al. Potential supplementary utility of combined PFA-100 and functional von Willebrand factor testing for the laboratory assessment of desmopressin and factor concentrate therapy in von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis 2009;20(6):475-83.
13. Van Belle E, Rauch A, Vincent F, et al. Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. N Engl J Med 2016;375(4):335-44.
14. Kibler M, Marchandot B, Messas N, et al. Primary Hemostatic Disorders and Late Major Bleeding After Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol 2018;72(18):2139-2148.

15. Vincent F, Rauch A, Spillemaeker H, et al. Real-Time Monitoring of von Willebrand Factor in the Catheterization Laboratory: The Seatbelt of Mini-Invasive Transcatheter Aortic Valve Replacement? JACC Cardiovasc Interv 2018;11(17):1775-1778.
16. Kratzer MAA, Born GVR Simulation of primary haemostasis in vitro. Haemostasis 1985;5:357-62.
17. Kratzer MAA, Bellucci S, Caen JP. Detection of abnormal platelet function with an in vitro model of primary hemostasis. Haemostasis 1985;15:363-70.
18. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962;194:927-9.
19. MacIntyre DE, Hoover RL, Smith M, et al. Inhibition of platelet function by cis-unsaturated fatty acids. Blood 1984;63:848-57.
20. Driss F, Vericel E, Lagarde M, et al. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis after intake of small amount of icosapentaenoic acid. Thromb Res 1984;36:389-96.
21. Schick PK. Megakaryoryte and platelet lipids. In: Colman RW, Hirsh J, Marden VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and Thrombosis; Basic Principles and Clinical Practice, 3rd ed., Philadelphia: JB Lippincott Co., 1994:574-89.
22. Böck M, de Haan J, Beck KH, et al. Standardisation of the PFA-100® Platelet Function Test in 105 mmol/L buffered citrate: effect of gender, smoking, and oral contraceptives. Br J Haematol 1999;106:898-904.
23. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guidline – Third Edition. CLSI document **EP28-A3C** [ISBN 1-56238-682-4]. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2010.

Bedeutung der Symbole

Die folgenden Symbole können bei der Produktkennzeichnung Anwendung finden:

	Nicht zur Wiederverwendung		Verwendbar bis
LOT	Chargenbezeichnung	REF	Bestellnummer
	Achtung, Begleitdokumente beachten		Hersteller
EC REP	Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft		Inhalt ausreichend für <n> Tests
	Biogefährdung	IVD	*In Vitro* Diagnostikum
	Temperaturbegrenzung		Gebrauchsanweisung beachten
	Nicht steril	CE	CE Zeichen
CE 0197	CE-Zeichen mit ID-Nummer der benannten Stelle. Die ID-Nummer der benannten Stelle kann variieren.	CONTENTS	Inhalt
→	Rekonstitutionsvolumen	LEVEL	Konzentration
	Vor Sonneneinstrahlung und Hitze schützen	WARNING	Achtung
DANGER	Gefahr	**RxOnly**	Verschreibungspflichtiges Produkt (nur USA)
UDI	Einmalige Produktkennung (Unique Device Identifier, UDI) Barcode	REACH xx/xx/xx	REACH-Autorisierungsnummer

Rechtliche Hinweise

Dade, INNOVANCE und PFA-100 sind Warenzeichen von Siemens Healthineers.
Alle anderen Warenzeichen sind Eigentum der jeweiligen Inhaber.

© Siemens Healthineers, 2010–2022. Alle Rechte vorbehalten.

Siemens Healthineers Headquarters
Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com